

(<sup>1</sup>産総研・計算科学, <sup>2</sup>CREST, JST, <sup>3</sup>産総研・バイオニクス)<sup>1,2</sup> 齋藤 大明, <sup>1,2</sup> 篠田 渉, <sup>3</sup>馬場照彦, <sup>1,2</sup> 三上 益弘

**[序]** 含フッ素脂質二重膜はコア領域のフッ素化により、高い疎水性と膜安定性を兼ね備えた機能性膜を形成することが知られている[1-3]。このような含フッ素膜では膜内のフッ素化セグメントが小分子の膜透過に関して有効な障壁となることが実験的に示されていることから、ドラックデリバリー等への応用が期待されている[2]。一般的に界面における自由エネルギーは、そのエンタルピー項とエントロピー項のバランスにより決定されるが、このような膜内の部分的フッ素化による疎水性や分子透過性の変化の支配的要因は明らかとなっていない。本研究では2種類のエーテル型リン脂質二重膜の分子動力学(MD)計算を行い、脂質分子の部分的フッ素化による膜内構造や水の膜透過性への影響について考察する。

**[方法]** 二重膜を構成する脂質分子(1,2-di(F<sub>8</sub>CCH<sub>8</sub>)-PC, 1,2-di(H<sub>8</sub>CCH<sub>8</sub>)-PC)を図1に示す。共にグリセロール骨格にエーテル結合をもつ直鎖型リン脂質分子で、2本の疎水鎖の中心に三重結合を有する。1,2-di(F<sub>8</sub>CCH<sub>8</sub>)-PCは末端の8個の炭化水素がフッ化炭素に置き替わったものである。系の初期配置はオールトランス構造を持つ脂質分子を膜面にヘキサゴナルパッキングで配置し、膜面積は実験値に合わせて71.8 Å<sup>2</sup>(1,2-di(H<sub>8</sub>CCH<sub>8</sub>)-PC), 87.9 Å<sup>2</sup>(1,2-di(F<sub>8</sub>CCH<sub>8</sub>)-PC)とした[3]。MD計算は膜面積を固定させたまま膜厚方向の圧力を制御するNP<sub>n</sub>ATアンサンブルを用いて行い(P<sub>n</sub>=1atm, T=298K)、各々24ns分の計算を実行した。

水の膜透過性は膜厚方向に対する自由エネルギープロファイルを計算することで評価した。これは膜厚方向の位置座標  $z$  と参照座標  $z_0$  の过剩化学ポテンシャル  $\mu_{ex}(z)$  のエネルギー差  $\Delta G(z) = \mu_{ex}(z) - \mu_{ex}(z_0)$  から評価される。本計算では参照座標  $z_0$  は水の層の中心とした。 $\mu_{ex}(z)$  は以下の表式に従うCavity Insertion法[4]を用いて評価した。

$$\mu_{ex} = -k_B T \left\langle \beta \frac{PV}{(N+1)} \exp[-\beta \Delta U(z)] \right\rangle_z - k_B T \ln \langle P_{cav} \rangle$$

これは系のキャビティサイトにランダムに分子を直接挿入することで上式の  $\exp[-\beta \Delta U(z)]$  に寄与する相互作用を効率的にサンプリングする手法で、 $\mu_{ex}(z)$  はこれにキャビティ分布  $P_{cav}$  を乗ずることにより評価される。本計算では計算範囲は  $50 \times 50 \times 60$  とし、キャビティ分布評価のための格子グリッドサイズは  $0.5$  とした。これらの計算には20ns分のトラジェクトリーを用いた。

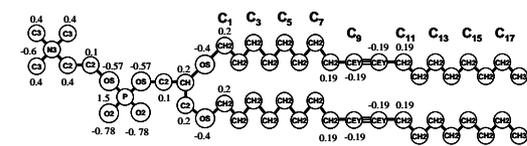
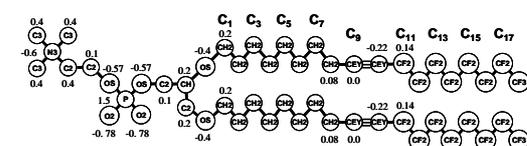
1,2-di(H<sub>8</sub>CCH<sub>8</sub>)-PC1,2-di(F<sub>8</sub>CCH<sub>8</sub>)-PC

図1 . Structure of 1,2-di(H<sub>8</sub>CCH<sub>8</sub>)-PC, and 1,2-di(F<sub>8</sub>CC<sub>8</sub>)-PC

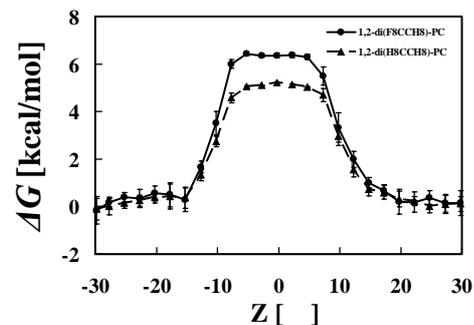


図2 . Free energy profiles of water across the 1,2-di(H<sub>8</sub>CCH<sub>8</sub>)-PC, and 1,2-di(F<sub>8</sub>CC<sub>8</sub>)-PC membrane

**[結果]** 図2に各々の系の膜厚方向に対する水の自由エネルギープロフィールを示す。この図が示すように、1,2-di(F<sub>8</sub>CCH<sub>8</sub>)-PC 膜の水の自由エネルギー障壁は1,2-di(H<sub>8</sub>CCH<sub>8</sub>)-PC 膜の結果より高い値を示しており、膜の疎水性はフッ素化により増加することがこれらの計算により示された。これらの結果はフッ素系材料が示す高い撥水性の特徴と一致している。このようなフッ素膜の分子透過性の変化は、炭化水素鎖とフッ化炭素鎖のコンホメーションの違いによる膜内分子パッキングの違いから説明される。

図3に各々の膜の脂質分子の各2面角におけるゴーシュ構造の割合を示す。この図において、1,2-di(F<sub>8</sub>CCH<sub>8</sub>)-PC 膜のフッ素化セグメント領域の2面角(10-17番目)のゴーシュ率は0%に近い値を示しており、この領域では殆どのフッ化炭素鎖が all-trans 構造となっている事が分かる。このような all-trans 構造ではゴーシュ構造による疎水鎖同士の立体障害の影響は非常に小さいものとなり、この領域の分子パッキングも密な状態となる。図4に各々の系の膜厚方向に対するキャビティ分布  $P_{cav}$  を示す。この図から明らかなように、1,2-di(H<sub>8</sub>CCH<sub>8</sub>)-PC 膜では膜中心付近に高いキャビティ分布のピークが見られるのに対し、1,2-di(F<sub>8</sub>CCH<sub>8</sub>)-PC 膜では脂質のフッ素化セグメント領域 ( $|z| < 7.5$ ) のキャビティは大きく減少しており、この領域の疎水鎖が非常に密にパッキングされていることが分かる。膜厚方向における過剰化学ポテンシャルの計算ではここで示したキャビティ分布  $P_{cav}$  の値を参照しており、また図2に示した2つの膜の自由エネルギー差もこの高パッキング領域内に明確に現れていることから、このフッ素膜の高い疎水性はこのフッ素化セグメント内の高パッキングに起因すると考えられる。

#### [参考文献]

- [1] T.J. McIntosh, *et al. Biophys. J.* **71** (1996)1853.
- [2] Catherine S, *et al. FEBS* **336** (1993) 418.
- [3] Toshiyoki Takagi, *et al. J. Fluo. Chem.* **128**(2007) 133.
- [4] Wataru Shinoda, *et al. J. Phys. Chem B* **108** (2004) 9346.

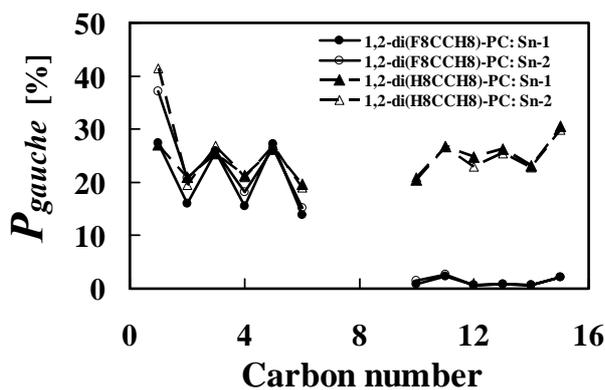


図3 . Ratio of gauche conformers

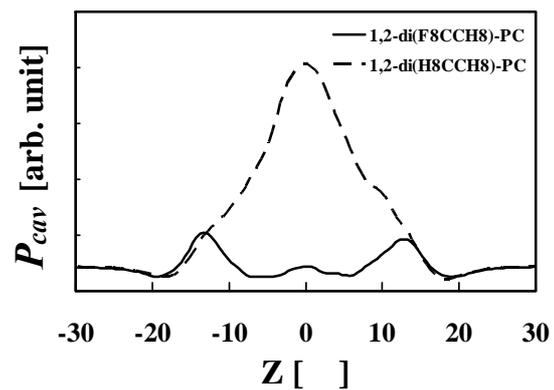


図4 .Probability of cavity distributions